Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik der
Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. L. Koslowski

Die Wirkung einer toxischen Substanz aus verbrannter Mäusehaut auf verschiedene Serumparameter des Kaninchens unter dem Aspekt einer membranschädigenden Wirkung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt
von
Otto Droste
aus
Saulgau

1979

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536516_0066

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik der
Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. L. Koslowski

Die Wirkung einer toxischen Substanz aus verbrannter Mäusehaut auf verschiedene Serumparameter des Kaninchens unter dem Aspekt einer membranschädigenden Wirkung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt
von
Otto Droste
aus
Saulgau

1979

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. H. Heimann

Berichterstatter: Privatdozent Dr. Dr. K. Schmidt

Privatdozent Dr. J. Hausdörfer

(Professor Dr. L. Koslowski)

Fotodruck H. Resch · Georgstraße 50 · 7402 Kirchentellinsfurt

Nach Fertigstellung dieser Arbeit ist es mir ein großes Anliegen, all denen zu danken, die zu ihrem Gelingen beigetragen haben.
So habe ich im besonderen Herrn Doz. Dr. Dr. Schmidt für die freundliche Überlassung des Themas zu danken. Ebenso gilt mein Dank Herrn OA Doz. Dr. Hausdörfer für hilfreiche Anregungen und wertvolle Ratschläge.
Des weiteren gilt mein Dank den medizinisch-technischen Assistentinnen des klinischen Labors der chirurgischen Universitätsklinik Tübingen für die Unterstützung bei den Laboruntersuchungen.

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	Einleitung	1
1.1	Geschichtlicher Überblick	1
1.2	Probleme in der Therapie bei Verbrennungen	2
1.3	Fragestellung	4
2.	Material und Methodik	6
2.1	Versuchsvorbereitung	6
2.1.1	Versuchstiere	6
2.1.2	Narkose	6
2.1.3	Operativer Eingriff	6
2.2	Allgemeiner Versuchsablauf	7
2.3	Charakteristik und Auftrennung der injizierten Substanzen	8
2.3.1	Auftrennung	8
2.3.2	Charakterisierung	11
3.	Gemessene Parameter	12
3.1	Methode und Prinzip der einzelnen Parameter	12
3.1.1	ß-Glucuronidase	12
3.1.2	Cholinesterase	13
3.1.3	Glucose	13
3.1.4	Lactat	14
3.1.5	Temperatur	14
3.1.6	Elektrolyte	14
4.	Statistische Verfahren	16
4.1	t-Test	16
4.2	Diagramme	17
5.	Diskussion	18
5.1	Diskussion der Methode	18
5.2	Diskussion der Ergebnisse	19
6.	Zusammenfassung	42
7.	Literaturverzeichnis	43
8.	Anhang: Tabellen	48

1. Einleitung

1.1 Geschichtlicher Überblick

In einer Arbeit über die Probleme der Behandlung von Verbrennungen befaßte sich erstmals Fabricius Hildanus im 16. Jahrhundert mit Verbrennungsverletzungen. In seinem 15 Kapitel umfassenden Werk machte bereits Hildanus eine Einteilung nach Graden und Ausbreitung von Verbrennungen.
Bis heute konnte man sich jedoch noch auf kein international gültiges Modell zur genauen Beurteilung der Tiefe und Ausdehnung von Verbrennungsverletzungen einigen (37). Ebenso ist man sich noch nicht darüber einig, welche Ursachen für die Letalität nach überstandener früher Schockphase in der Spätphase von Verbrennungen verantwortlich sind. Bei dieser Frage haben sich zwei unterschiedliche Meinungen herausgebildet.
Eine Gruppe sieht in den Verletzungen, dem grossen Wasser- und Wärmeverlust und in Infektionen eine ausreichende Erklärung für die Spätletalität bei Verbrennungen (24). Unter Spätletalität versteht man die Sterblichkeit an Verbrennungsverletzungen nach erfolgreicher Überwindung der frühen Schockphase (35).
Eine zweite Gruppe mach einen nichtbakteriellen, toxischen Faktor mitverantwortlich am Spättod nach Verbrennungen (3, 33, 39, 47).
Bestehen bleibt das Problem der Verbrennungsverletzungen, das Wallace folgendermaßen ausdrückte:

"Jeden Monat sterben hunderte von Menschen auf der Welt an Verbrennungen, tausende werden zu Krüppeln und entstellt. Die Behandlungskosten sind enorm, das Ausmaß sich abspielender Tragödien unvorstellbar" (44).

1.2 Probleme in der Therapie bei Verbrennungen

Die Veränderungen des menschlichen Organismus nach Verbrennungen zweiten und dritten Grades werden nach Allgöwer (2) in ihrem zeitlichen Ablauf in folgende drei Phasen unterteilt:

1) Schockphase: Bis Ablauf der 48. Stunde
2) Verbrennungskrankheit: Übergang der Schockphase in die Verbrennungskrankheit, die 2 - 4 Wochen anhält.
3) Reparationsphase: Sie beginnt mit dem Abklingen der Verbrennungskrankheit.

Der Verbrennungsschock stellt einen Volumenmangelschock aufgrund des gleichzeitigen Verlustes von Plasma und extrazellulärer Flüssigkeit dar. Entwicklung und Schwere des Verbrennungsschocks sind direkt korreliert mit dem Ausmaß und dem Grad der thermischen Schädigung der Haut und des subkutanen Gewebes (22). Von besonderer Bedeutung für die Entwicklung der Hypovolämie nach Verbrennung sind nicht allein die Flüssigkeitsverluste über die verbrannte Oberfläche, sondern die schlecht quantifizierbare Sequestration von Flüssigkeit im Interstitium (Ödem) sowie der evaporative Wasserverlust. Die evaporativen Flüssigkeitsverluste können mehrere Liter pro Tag betragen und haben hohe Energieverluste zur Folge (katabole Stoffwechsellage) (6).

Der Verbrennungsschock kann mit Ausnahme extremer Bedingungen (tracheobronchiale bzw. Ganzkörperverbrennung), denen der Patient bereits in den ersten Stunden erliegt, durch die Volumentherapie in den meisten Fällen verhindert oder beherrscht werden. Entscheidend für die Prognose des Verbrennungstraumas ist der Therapiebeginn (22). Setzt die Volumentherapie verzögert ein, steigt

die Letalität an. Bei drittgradiger Verbrennung von mehr als 15 % verbrannter Körperoberfläche beim Erwachsenen und mehr als 10 % beim Kind ist eine intravenöse Infusionstherapie erforderlich. Grundlage für die notwendige Substitutionsmenge ist die möglichst exakte Bestimmung der verbrannten Körperoberfläche (Neuner-Regel) nach Wallace.

Die Erfahrung der letzten Jahre (21) hat gezeigt, daß die initiale Flüssigkeitstherapie sowohl mit Elektrolytlösungen als auch bei Kombination von Kolloid- und Elektrolytlösungen erfolgreich vorgenommen werden kann. Kinder und alte Leute sind gegenüber Volumenüberladung besonders gefährdet; aus diesem Grunde ist bei diesen Patienten die Kolloid-Elektrolyttherapie vorzuziehen, da hierbei wesentlich geringere Volumina infundiert werden müssen. Als Kolloide kommen Albumin und Dextran 60 in Frage; Plasma sollte nicht mehr verwendet werden (31).
Der Gesamtflüssigkeitsverlust des Verbrannten wird neben der Größe der verbrannten Körperoberfläche auch von der Art der lokalen Behandlung (Verbände, offene, warme Behandlung) bestimmt und kann exakt nur durch wiederholte Bestimmung des Körpergewichts kontrolliert werden (22).
Dem aufgrund des evaporativen Wärmeverlustes enorm gesteigerten Katabolismus kann durch Behandlung in Wärme, trockener Umgebung (32 ^{o} C) und durch frühzeitige intravenöse Kalorienzufuhr (Kohlenhydrate, Aminosäuren) begegnet werden (41).
Für die erfolgreiche Behandlung der ersten Phase nach einem Verbrennungstrauma sind also entscheidend:

1. Die sofortige Schocktherapie
2. Die rasche Verhinderung evaporativer Flüssigkeits- und Wärmeverluste durch frühzeitige Deckung mit Fremdmaterial (autologe, homologe, lyophilisierte Haut).

Keineswegs gelöst sind die Probleme, die sich in der zweiten Phase ergeben. Nach Allgöwer (2) wird diese als Phase der "Verbrennungskrankheit" bezeichnet, nach Reifferscheid (32) als Phase der "Intoxikation", die sich etwa von der 2. - 4. Woche nach einem Verbrennungstrauma erstreckt. In dieser Phase werden in der Klinik vorwiegend Komplikationen durch eine Sepsis, meist durch eine Allgemeininfektion mit Pseudomonas aeruginosa ausgelöst, beobachtet (35). Als weitere Komplikationen werden in dieser Phase der Verbrennungskrankheit vor allem Curling Ulcera des Magen-Darm-Traktes, Niereninsuffizienz mit Oligurie, Leberschäden und die Verbrennungskachexie genannt (35).

1.3 Fragestellung dieser Arbeit

Hauptaufgabe der Verbrennungsforschung ist es, die Ursachen für die noch weitgehend ungeklärten Vorgänge in der "Verbrennungskrankheits"-Phase, die zu den obengenannten Veränderungen führen, zu finden.

Ein zentrales Problem stellt die starke Infektanfälligkeit nach schwerer Verbrennung dar. In diesen Zusammenhang gehören auch Untersuchungen über die Rolle möglicher Verbrennungstoxine (2). Man vermutet von diesem "Toxin" eine generalisierte zellschädigende Wirkung, die das schwere klinische Bild verursacht (38).

Koslowski (17) definiert die Verbrennungskrankheit folgendermaßen: "Die Verbrennungskrankheit ist in

erster Linie eine autolytische Vergiftung, d.h. eine Störung des Stoffwechsels, die vermutlich zur Hemmung der intrazellulären Oxydation führt. Blutumlaufstörungen sind nur eine mittelbare Folge der biochemischen Läsion".
Im Rahmen dieser Arbeit sollte untersucht werden, ob sich schon nach der kurzen Zeit von einer Stunde Anzeichen für eine zellschädigende Toxinwirkung durch Änderung eines spezifischen Zell- und Serumenzyms, bestimmter Substrate und Elektrolyte im Serum erkennen lassen.

2. Material und Methodik

2.1 Versuchsvorbereitung

2.1.1 Versuchstiere

Als Versuchstiere wurden Kaninchen mit einem Gewicht von 2,4 kg bis 4,7 kg beiden Geschlechts verwendet.
An insgesamt 39 Tieren wurden die Versuche durchgeführt. Gleiche Versuchsvoraussetzungen waren dadurch gewährleistet, daß jedes Tier vor dem Versuch einige Tage im Tierstall unter gleichen Bedingungen gehalten wurde.

2.1.2 Narkose

Um die Kaninchen narkotisieren zu können, mußte eine geeignete Vene kanüliert werden. Dazu wurde eine laterale Ohrvene mit einer Butterfly-Kanüle punktiert. Die Tiere wurden mit Nembutal ^{R} (Pentobarbital Natrium 50 mg/ml) narkotisiert. Eine erste Injektion von 0,5 ml/kg Körpergewicht und weitere langsame Injektion von 0,5 ml/kg innerhalb von 10 Minuten genügten, um die Tiere in eine für den operativen Eingriff und die Messung notwendige Narkosetiefe zu versetzen.

2.1.3 Operativer Eingriff

Ein operativer Eingriff war notwendig, um den zentralen arteriellen und venösen Druck überwachen zu können. Dazu mußten eine geeignete Arterie bzw. Vene kanüliert werden. Zum Einlegen der Katheter wurden folgende Gefäße freigelegt: Arteria und Vena femoralis sinistra. Über einen ovalen Einschnitt in Arterie und Vene wurde jeweils ein Venen-Katheter bis in den Thoraxraum vorgeschoben. Um eine Blutung zu vermeiden, wurde proximal eine Ligatur um

Arterie bzw. Vene und Katheter gelegt. Distal wurden Vene und Arterie abgebunden. Anschließend erfolgte der Anschluß jeweils eine Katheters über einen 3-Wege-Hahn an einen Druckwandler (Statham P 37), der in Höhe des rechten Vorhofes am Operationstisch befestigt war.
Der arterielle Mitteldruck bzw. der mittlere Venendruck wurden mit einem Statham-Druckwandler in Verbindung mit einem Trägerfrequenzverstärker gemessen und photoelektrisch registriert. Zusätzlich wurde der jeweilige Druck auf einem Schreiber festgehalten (siehe Abb. 2.1).
Zur Überwachung der Herzfunktion wurde ein EKG angelegt (Extremitätenableitung) und ebenfalls auf einem Schreiber festgehalten (siehe Abb. 2.1).

2.2 Allgemeiner Versuchsablauf

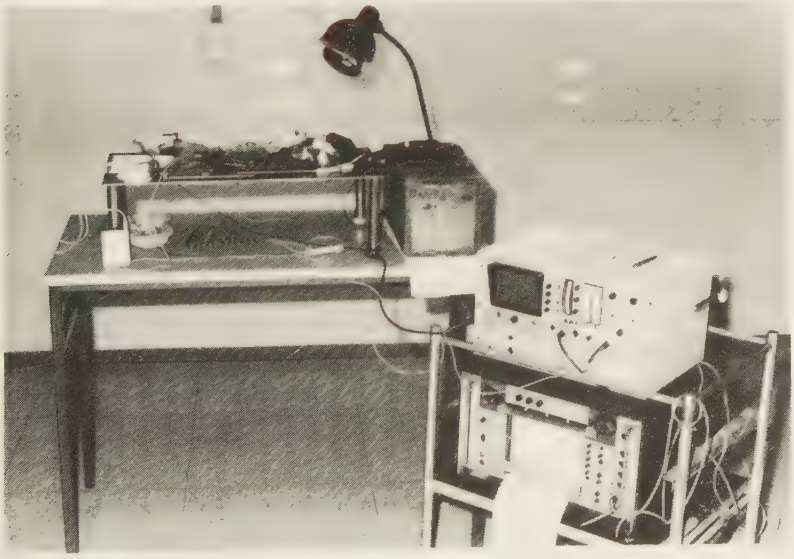


Abb. 2.1: Versuchsaufbau

Nachdem die operativen Eingriffe beendet waren, wurde noch mindestens 30 Minuten abgewartet, ehe die Kontrollmessungen und Kontrollwerte abgenommen wurden. In diesen 30 Minuten konnte sich das Tier von dem Eingriff erholen. Während dieser Zeit wurden laufend Temperatur, arterieller Blutdruck, EKG und Atemfrequenz beobachtet. Um eine Auskühlung zu vermeiden, wurde das Kaninchen in diesen 30 Minuten außerdem mit einer Rotlichtlampe erwärmt.
Blieben die obengenannten Parameter konstant, wurde nach 30 Minuten die Kontrollmessung durchgeführt (30-Minuten-Wert). Im Anschluß daran erfolgte die Injektion der zu prüfenden Substanz. In den nächsten 30 Minuten wurden die obengenannten Parameter kontrolliert. Anschließend erfolgte die zweite Messung (60-Minuten-Wert). Nach weiteren 30 Minuten wurde die dritte Messung abgenommen (90-Minuten-Wert). Damit war der Versuchsablauf beendet.

2.3 Auftrennung und Charakterisierung der injizierten Substanzen

2.3.1 Auftrennung des Verbrennungstoxins nach Schoenenberger (1)

Bei den injizierten Substanzen handelt es sich um Stoffe, die aus verbrannter bzw. unverbrannter Mäusehaut gewonnen werden. Dazu wird entfettete und rasierte Mäusehaut homogenisiert, mehrmals zentrifugiert, dialysiert, ausgefällt und lyophilisiert (siehe Abb. 2.2). Die nach jedem Schritt des Auftrennungsvorgangs gewonnenen Substanzen werden auf ihre Toxizität geprüft. Die toxisch wirkende Substanz wird dann weiterverarbeitet. Als Ergebnis dieses Auftrennungsvorganges stellt

sich zunächst ein Lipoproteinkomplex mit einem MG von etwa $3 \cdot 10^6$ dar.
Durch verschiedene organische Lösungsmittel (Äthanol, Äther, Chloroform, Methanol) wird der Lipidanteil aus dem Lipoproteinkomplex herausgelöst. Der verbleibende Proteinanteil aus nativer Haut (N) und verbrannter Haut (P) wurde den Kaninchen injiziert (siehe Abb. 2.2).

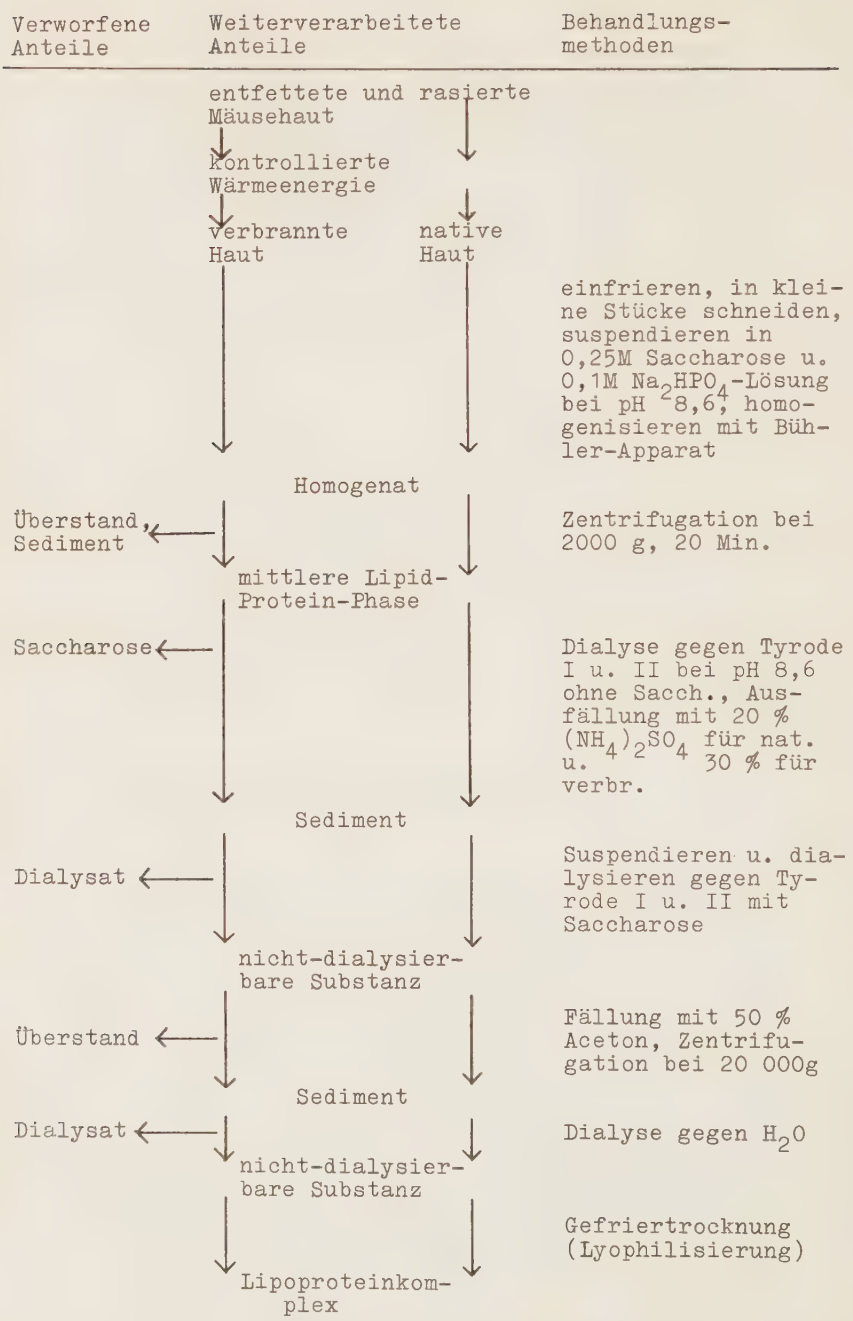


Abb. 2.2: Isolation eines Lipoproteinkomplexes aus wärmeveränderter und nativer Haut

2.3.2 Charakterisierung des Verbrennungstoxins nach Schoenenberger (37)

Die isolierten Substanzen aus verbrannter und nativer Haut erweisen sich als Lipoproteinkomplex mit ähnlicher chemischer Zusammensetzung und ähnlichen physikalischen Eigenschaften. Das Produkt aus verbrannter Haut hat jedoch ein höheres Molekulargewicht und weist eine höhere Dichte auf. Das quantitative Verhältnis von Lipid zu Protein ist in beiden Produkten identisch. Der Lipidanteil enthält sechs verschiedene Lipidklassen, die in verbrannter und nativer Haut ein ähnliches Muster zeigen. Ebenfalls Übereinstimmung besteht im Proteinanteil, der jeweils aus sechs verschiedenen Polypeptidketten zusammengesetzt ist. Diese Meßergebnisse können so interpretiert werden: Das Toxin wird durch Polymerisation gebildet. Das Molekulargewicht des Produktes aus nativer Haut beträgt ca. 1×10^6, das Molekulargewicht des Produktes aus verbrannter Haut ca. 3×10^6 (37).

3. Gemessene Parameter

1. ß-Glucuronidase im Serum
2. Cholinesterase im Serum
3. Glucose im Blut
4. Lactat im Blut
5. Temperatur
6. Elektrolyte
   - Na^+ im Serum
   - K^+ im Serum
   - Cl^- im Serum

3.1 Methode und Prinzip der einzelnen Parameter

3.1.1 ß-Glucuronidase

Zur Bestimmung der ß-Glucuronidase wurde die Sigma-Methode der Firma Sigma, USA verwendet. Die Bestimmung erfolgte colorimetrisch im Serum. Als Prinzip dient die Spaltung von Phenolphthalein-Glucuronid. Das freigesetzte Phenolphthalein wird durch seine rote Farbe bei alkalischem pH nachgewiesen. Phenolphthalein-Glucuronid absorbiert bei gleichem pH kaum.

Es wurden folgende Ansätze hergestellt:

a) Serumleerwert
b) Analysenwert
c) Reagentienleerwert

Nach einer Inkubation von einer Stunde bei 56° C wurde zu jedem Ansatz 5,0 ml 2-Amino-2-Methyl-1-Propanol-Puffer (Stock No 325 - 3) hinzugefügt, um die Reaktion zu stoppen. Anschließend ließ sich gegen Wasser bei 540 nm die Extinktion bestimmen. Man erhielt einen Extinktionswert ΔE, der sich zusammensetzt aus:

ΔE = Extinktion Analyse - (Ext. Serumleerwert + Ext. Reagentienleerwert)

Aus einer vorher hergestellten Eichkurve kann man den 10^{-6} g-Phenolphthaleingehalt des Extinktionswertes ΔE entnehmen.
Die Sigma-Einheiten Glucuronidase pro 100 ml Probe bei 56 ^{o} C berechnen sich wie folgt:

Phenolphthalein (10^{-6}g) der Eichkurve x 3000

3.1.2 Cholinesterase (ChE)

Zur ChE-Bestimmung wurde die Biochemica-Test-Combination der Firma Boehringer, Mannheim verwendet (Substrat: Acetylthiocholin).
Die Bestimmung erfolgte im Serum. In eine Küvette wurden 0,02 ml Serum, 3,0 ml Lösung 1 und 0,1 ml Lösung 2 gemäß Biochemica-Test-Combination pipettiert.
Nach kurzem Mischen mußte die Extinktion bei Hg 405 nm sofort abgelesen werden. Die Ablesung wiederholte man nach 30, 60 und 90 sec.
Aus den Extinktionsdifferenzen pro 30 sec (ΔE/30 sec) wurde ein Mittelwert gebildet und dieser in die Berechnung eingesetzt. Die Werte für die Volumenaktivität der ChE berechnen sich nach folgender Formel:

$$\text{Volumenaktivität} = 23400 \times \Delta E_{405\ nm}/30\ sec\ (U/L)$$

Die Volumenaktivität ist die Enzymaktivität pro Volumeneinheit.

3.1.3 Glucose im Blut

Zur Glucosebestimmung wurde die Biochemica-Test-Combination der Firma Boehringer Mannheim verwendet (GOD - Perid ^{R} - Methode). In ein 10 ml-Zentrifugenglas wurden 1,0 ml URAC ^{R} (Enteiweißungslösung) und 0,1 ml Blut pipettiert und die Mischung 5 - 10 Minuten zentrifugiert.

Anschließend wurden entsprechend der Biochemica-Test-Combination ein Leerwert, Standardwert und Probenwert hergestellt. Die Ansätze blieben 25 - 50 Minuten bei 20 - 25° C stehen. Danach ließ sich die Extinktion der Probe (E_{Probe}) und die Extinktion des Standards ($E_{Standard}$) gegen den Leerwert bei Hg 436 nm bestimmen. Die Konzentration (c) der Glucose im Blut berechnet sich nach folgender Formel:

$$c = 5{,}55 \times \frac{E_{Probe}}{E_{Standard}} \quad (mMol/L)$$

3.1.4 Lactat

Zur Lactat-Bestimmung wurde die Biochemica-Test-Combination der Firma Boehringer Mannheim verwendet. In ein 10 ml - Zentrifugenglas wurden 2,0 ml 0,6 N eiskalte Perchlorsäure und 1 ml arterielles Blut pipettiert, zur Enteiweißung gut gemischt und 10 Minuten bei 3000 U/Min zentrifugiert. Anschliessend wurde entsprechend der Biochemica-Test-Combination ein Leerwert (L) und ein Probenwert (P) hergestellt. Nach einer Inkubationszeit von 1 Std. bei 25 ° C im Wasserbad wurden jeweils die Extinktion E_L und E_P gegen Luft bei Hg 366 nm gemessen. Aus der Extinktionsdifferenz

$$\Delta E = E_P - E_L$$

kann die Lactatkonzentration (c) nach folgender Formel berechnet werden:

$$c = 10{,}42 \times \Delta E \quad (mMol/L)$$

3.1.5 Temperatur

Die Messung der Temperatur erfolgte rektal mit einem Sekundenthermometer.

3.1.6 Die Elektrolyte Na^+, K^+ und Cl^- wurden im Serum mit einem Stat / Ion der Firma Technicon bestimmt.

Prinzip:
Dieses Gerät arbeitet über ionenselektive Elektroden, d.h. eine spezifische Meßelektrode existiert für jedes dieser Ionen. Entsprechend den Konzentrationen der Ionen entstehen an den Meßelektroden Spannungen. Diese werden mit an Standardlösungen erzeugten Spannungen verglichen, die Vergleichsspannung verstärkt und an einen Schreiber weitergegeben. Der Schreiber gibt direkt die Konzentration der einzelnen Elektrolyte im Serum in mEq/L an.

4. Statistische Verfahren

4.1 t-Test

Zur Prüfung, ob es nach der Injektion der verschiedenen Substanzen zu einer mehr als zufälligen Änderung der Parameter kommt, wird der t-Test herangezogen, wobei die Messungen zu den Zeitpunkten 30 Minuten, 60 Minuten und 90 Minuten verwendet wurden. Es wurden jeweils für die Kochsalz-, Nativ- und Proteinversuche die Werte von allen Parametern zu folgenden Zeitpunkten miteinander verglichen:

a) 30 Minuten / 60 Minuten
b) 30 Minuten / 90 Minuten
c) 60 Minuten / 90 Minuten

Die Änderung wurde als statistisch signifikant angesehen, wenn sich ergab, daß

$p \leq 0{,}05$

ist.

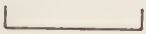
4.2 Diagramme

Die Änderungen der einzelnen Parameter werden in Säulendiagrammen veranschaulicht, wobei folgende Symbole gewählt worden sind:

Mittelwert $\bar{x}$ der NaCl-Versuche

Mittelwert $\bar{x}$ der Nativ-Versuche

Mittelwert $\bar{x}$ der Protein-Versuche



Mit diesem Symbol wird eine Signifikanz zwischen zwei Versuchsgruppen dargestellt, die kleiner oder gleich 0,05 ist.

Die Höhe der Säulen gibt immer die prozentualen Werte der Parameter an, bezogen auf die Kontrollwerte, die gleich 100 % gesetzt wurden.

5. Diskussion

5.1 Diskussion der Methode

Für die enzymatischen Bestimmungen von Glucose, Lactat und Cholinesterase im Labor sind die Biochemica-Test-Combinationen von Boehringer mit guter Reproduzierbarkeit arbeitende Methoden. Sie enthalten alle für die Messung notwendigen Reagentien. Da diese in gebrauchsfertiger Form vorliegen oder lediglich verdünnt bzw. gelöst werden müssen, lassen sich die vorbereitenden Arbeiten wesentlich vereinfachen und dadurch Fehlerquellen vermeiden.

Die Reaktionsgeschwindigkeit eines Enzyms ist ein Maß für seine Aktivität. Generell ist bei Aktivitätsbestimmungen in biologischem Material zu beachten, daß andere in der Probe anwesende Enzyme stören können. Man läßt deshalb derartige Nebenreaktionen vor dem Start der zu messenden Reaktion zum Stillstand kommen.

Als mögliche Fehlerquellen für die Lactat-, Glucose- und Cholinesterasebestimmungen kommen in Betracht:

a) unexakte Pipettiermethoden
b) falsche Meßtemperatur
c) mangelhafte Durchmischung der Ansätze

Die Bestimmung der ß-Glucuronidase nach der Sigma-Methode ist ein spezifisches und genaues Verfahren. Die Menge der ß-Glucuronidase ist proportional dem pro Zeiteinheit aus Phenolphthalein-Glucuronid freigesetzten Phenolphthalein. Da die Reagenzien jedoch nicht in gebrauchsfertiger Kombination vorliegen, sind hierdurch weitere Fehlermöglichkeiten, außer den unter a - c genannten, bei der Herstellung der benötigten Lösungen gegeben.

Außerdem können durch Ungenauigkeiten beim Aufstellen der Eichkurve noch Fehler entstehen.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

Jede Verbrennung führt durch Schädigung der Kapillaren zu einer erhöhten Permeabilität und zu einem Austritt von Plasma aus dem vasalen in den interstitiellen Raum mit hochgradiger Natriumretention und Kaliumverlusten und zu Flüssigkeitsabgang nach außen. Der übrige Teil des Körpers erfährt durch diesen Flüssigkeitsverlust eine entsprechende Dehydratation. Übersteigt das Ausmaß der Verbrennung 20 % der Körperoberfläche, so kommt es zu einem Verbrennungsschock mit Hypovolämie, Hämokonzentration, Ischämie und Hypoxie der Gewebe (35). Ischämie und Hypoxie sind Folge der verminderten Perfusion auf Grund des durch den Flüssigkeitsverlust verminderten arteriellen Druckes (Hypotonie) und auf Grund der durch den gesteigerten Sympathikotonus und die vermehrte Noradrenalin- und Adrenalinausschüttung extrem gesteigerten Vasokonstriktion (12).

Hypoxie und Ischämie bringen eine Reihe von Veränderungen mit sich. Der Sauerstoffmangel bewirkt eine Herabsetzung des aeroben und eine Steigerung des anaeroben Stoffwechsels mit Anhäufung von sauren Stoffwechselprodukten, zum Beispiel Lactat. Dies hat eine metabolische Acidose zur Folge. Es kommt zur Abnahme an energiereichen Phosphaten (ATP und Kreatinphosphat) und einer Einschränkung der Wärmeproduktion. Bleibt der Sauerstoffmangel lange genug bestehen, kommt es zum Erliegen normaler Zellfunktionen. Mit zunehmender Acidose werden lysosomale Enzyme aus den Lysosomen freigesetzt, die zu einer Schädigung von Zellen beitragen (12).

Mangelnde Perfusion der Peripherie mit stark reduzierter Strömungsgeschwindigkeit des Blutes hat Aggregation von Erythrozyten und Thrombozyten zur Folge. Diese Aggregate behindern ihrerseits die Mikrozirkulation. Sie können mit dem Blutstrom transportiert und zum Beispiel in der Lunge abgefangen werden. Sie bilden Mikrothromben, die in der Lunge die Mikrozirkulation erheblich behindern und somit den Gasaustausch einschränken (12).

Ohne frühzeitiges Eingreifen führen diese pathophysiologischen Mechanismen in einen für den Patienten innerhalb 24 - 48 Stunden fatalen irreversiblen Schockzustand. Dieser hypovolämische Schock kann nur durch sofortige ausreichende Flüssigkeitssubstitution beherrscht werden. Die Flüssigkeitszufuhr erfolgt als Blut oder Plasmaersatz (Dextran 70). Dextran 70, ein sehr wirksamer hyperonkotischer Plasmaexpander, zieht sofort extravasale Flüssigkeit in die Blutbahn, während im Interstitium ein Flüssigkeitsdefizit auftritt, das durch gleiche Mengen isotonischer Elektrolytlösung ersetzt werden muß (35).
Die Intensität des Verbrennungsschocks entspricht weitgehend der Ausdehnung des verbrannten Gebietes. Selbst bei optimaler Behandlung des Verbrennungsschocks wird deshalb die Lage des mit über 50 % der Körperoberfläche Verbrannten lebensgefährlich (35).

Nach Überwinden der primären hypovolämischen Schockphase besteht für den Patienten zunächst die Gefahr einer Überladung des Kreislaufs (35). In neueren Statistiken zeigt sich jedoch, daß trotz dieser optimalen Therapie keine wesentliche Verbesserung der Spätletalität bei Verbrennungen,

die mehr als 50 - 60 % der Körperoberfläche betragen, erreicht wurde (3).
In den USA machte Baxter (5) auf Grund einer Sammelstatistik von 7638 Fällen aus 10 großen Verbrennungszentren die ernüchternde Feststellung, daß die Letalität in den letzten 6 Jahren keine Besserung erfahren hat, obwohl an den Problemen in Klinik und Forschung intensiv gearbeitet wird.

Als einzige Ursache der Spätmortalität machte man zunächst Infektionen und in deren Folge eine Sepsis verantwortlich. Die Verbrennungswunde ist unmittelbar nach dem Trauma in der Mehrzahl der Fälle steril, denn die Wärmeeinwirkung zerstört nicht nur Gewebszellen, sondern auch Krankheitserreger. Nach kurzer Zeit jedoch beginnt die Vermehrung der Bakterien aus den Ausführungsgängen der Hautanhangsgebilde, und auch aus der Wundumgebung gelangen pathogene Keime auf die Verbrennungswunde. Die Hauptgefahr stellt aber die Beschiedlung der Verbrennungswunden mit Hospitalkeimen dar (Hospitalismus) (20).
Die Verbrennungswunde muß sorgfältig vor Superinfektion aus der Umgebung geschützt werden. Die infolge Autoinfektion nach 4 - 5 Tagen eventuell infizierte Wundfläche bedeutet wiederum eine schwere Gefahr für die Umgebung der Verbrennungswunde (20).
Es ist somit von größter Wichtigkeit, daß bei der Behandlung von Verbrannten auf eine möglichst grosse Sterilität geachtet wird. Auffällig bei der Sepsis ist vor allem, daß vielfach Bakterien am Werk sind, die normalerweise dem menschlichen Organismus kaum gefährlich werden können (38).
Hauptsächlich verantwortlich für die Sepsis ist das gramnegative, bewegliche Stäbchen Pseudomonas aeruginosa. Es ist gewöhnlich nur in gerin-

ger Zahl in der normalen intestinalen Flora vorhanden. Pseudomonas aeruginosa wird auch in der menschlichen Haut gefunden. Bei geschwächten Personen oder bei Kindern kann es in den Blutstrom gelangen und zu tödlicher Sepsis führen (15). Es zeigte sich, daß aktive und passive Immunisierung mit mono- und polyvalenten Vaccinen gegen Pseudomonas und andere gramnegative Keime zwar bei Bekämpfung dieser Infektionen geringe Erfolge aufwiesen, die Gesamtsterblichkeit in der Spätphase bei Verbrennungen jedoch nicht merklich verringert werden konnte (1, 9, 10, 16, 26).

Pierson und Feller (26) fiel bei ihren Untersuchungen in den Jahren 1960 - 1970 eine scheinbare Proportionalität bei Verbrennungen zwischen Spätmortalität und Größe der verbrannten Körperoberfläche auf. Bei genauerer statistischer Untersuchung ergab sich jedoch keine Proportionalität, sondern eine sigmoide Dosis-Wirkungs-Kurve, wie sie für Pharmaka und verschiedene toxische Substanzen charakteristisch ist (24). Dieser Tatbestand verstärkt den Verdacht der Entstehung einer oder mehrerer toxischer Substanzen in verbrannter Haut.

Neue Isolierungsverfahren machten es inzwischen möglich, aus tierischer und menschlicher Haut sowie aus dem Blut Schwerstverbrannter eine toxische Substanz zu isolieren und teilweise physikalisch-chemisch zu charakterisieren. Die Isolierung dieses Toxins führte zur Entwicklung von heterologem Antitoxin, das an einem neu entwickelten Verbrennungsmodell der Maus getestet werden konnte (41). Bei diesen Versuchen wurden Mäuse, nachdem ihnen mit kontrollierter thermischer Energie Verbrennungsverletzungen zugefügt wurden, mit Pseudomonas infiziert. Diejenige Gruppe von Mäusen, die eine

Behandlung mit spezifischem Immunglobulin gegen toxische Substanz aus verbrannter Haut vom Schaf erhielt, zeigte nach 5 Tagen die bei weitem geringste Letalität (38). Mit den spezifischen Immunglobulinen, deren Antigen sowohl humanes wie tierisches Antigen war, konnte eine sigmoide Schutzwirkung auf letal verbrannte Mäuse erzielt werden (40).

Aus den obengenannten Gründen nimmt die Möglichkeit der Bildung einer oder mehrerer toxischer Substanzen in verbrannter Haut einen immer breiteren Raum in der Diskussion ein. Man vermutet von diesem "Toxin" eine generalisierte zellschädigende Wirkung, die das schwere klinische Bild verursacht (38).

In dieser Arbeit wurden mit einem aus Mäusehaut isolierten Verbrennungstoxin insgesamt zwei Versuchsreihen durchgeführt, eine erste Versuchsreihe mit verschiedenen Substanzen in verschiedener Dosierung, und eine zweite Versuchsreihe mit den Substanzen, die die größte toxische Aktivität zeigten, in einheitlicher Dosierung.
Die toxische Aktivität wurde danach beurteilt, wie sich bei den einzelnen Substanzen die Parameter im Vergleich zu den Kochsalzversuchen verhielten. Bei den Kochsalzversuchen ließen sich bei keinem Parameter signifikante Veränderungen feststellen. Es zeigte sich lediglich ein leichter Abfall des Lactats und der Cholinesterase, der darauf zurückgeführt werden muß, daß etwa 10 % des Gesamtblutvolumens der Versuchstiere durch physiologische Kochsalzlösung substituiert wurden.

In der ersten Versuchsreihe wurden folgende Substanzen getestet:

1) Ein Lipoproteinkomplex (T) aus verbrannter Haut
2) Der Lipidanteil von T
3) Der Proteinanteil von T aus nativer (N) und verbrannter (P) Haut.

Bei einer Dosierung von 2 mg/kg des Lipidanteils ließen sich keine wesentlichen Veränderungen der Parameter feststellen. Der Lipoproteinkomplex zeigte nur bei hoher Dosierung von 4 - 10 mg/kg eine geringe Wirkung.
Die stärkste toxische Aktivität zeigte der Proteinanteil aus verbrannter Haut. Das Protein aus verbrannter Haut wurde in einer Dosierung von 3 bzw. 4 mg/kg insgesamt vier Tieren injiziert, von denen keines länger als 1 Stunde überlebte. Die gleiche Dosis des nativen Proteins wirkte bei einem von zwei Tieren letal.
Als Ergebnis dieser ersten Versuchsreihe wurde also festgestellt, daß sowohl der Proteinanteil aus verbrannter Haut als auch der Proteinanteil aus nativer Haut eine hohe Toxizität aufweisen. Man kann aufgrund der geringen Anzahl von Versuchen jedoch nicht sicher aussagen, ob das verbrannte Protein tatsächlich eine größere Toxizität besitzt als das native.

Diese Ergebnisse widersprechen zum Teil den Resultaten, die Schoenenberger bei Mäuseversuchen erzielte (37). Bei Schoenenberger erwies sich das Produkt aus unverbrannter Haut als unwirksam, während der Lipoproteinkomplex aus verbrannter Haut am stärksten wirksam war. Bei einer Auftrennung in Lipid und Protein zeigte auch bei den Versuchen Schoenenbergers das Lipid keinerlei Wirkung. Den Proteinanteil trennte Schoenenberger in drei Fraktionen auf, wobei nur die Fraktion III eine Wirkung zeigte, die allerdings nur 40 % der Wirkung des gesamten Lipoproteinkomplexes erreichte. Die Fraktion III des Proteinanteils konnte Schoenenberger nur aus verbranntem Material isolieren (37). Schoenenberger verabreichte die verschiedenen Substanzen intraperitoneal, während in den Versuchen dieser Arbeit die Substanzen intravenös gegeben wurden.

Da sich sowohl das Protein aus verbrannter als auch aus unverbrannter Haut als sehr wirksam zeigten, wurden diese beiden Substanzen in der zweiten Versuchsreihe dieser Arbeit in einheitlicher Dosierung von 2 mg/kg injiziert.

Die Dosierung von 2 mg/kg garantierte, daß die Tiere die Versuchsdauer von 1 Stunde ohne Schwierigkeiten überstanden.
In der ersten Versuchsreihe mit hoher Dosierung von verbranntem und unverbranntem Protein zeigte sich ein massiver Anstieg bis zu 500 % der ß-Glucuronidase im Serum. Im Gegensatz dazu fiel die ß-Glucuronidase in einem Versuch mit dem Lipidanteil des Lipoproteinkomplexes leicht ab, was auf den Verdünnungseffekt zurückgeführt werden kann.
Auch in der zweiten Versuchsreihe mit niedriger Dosierung von 2 mg/kg war der Anstieg der ß-Glucuronidase bei den Nativ- und Proteinversuchen deutlich ausgeprägt. Bei statistischer Auswertung der zweiten Versuchsreihe ergab sich für die Versuchsgruppen der Nativ- und Proteinversuche jeweils ein hochsignifikanter Anstieg der ß-Glucuronidase (siehe Abb. 5.1).
Die ß-Glucuronidase ist ein spezifisches Zellenzym mit überwiegender Lokalisation in den Lysosomen. Außerdem soll die ß-Glucuronidase ein Strukturprotein des endopolasmatischen Retikulums sein und ihr Vorkommen in den Lysosomen eine Folge von Veränderungen im endoplasmatischen Retikulum (11). Als Enzym katalysiert es die Hydrolyse von ß-Glucuronylresten auf Acceptor-Alkohole (11).

Aktivitätsmessungen lysosomaler Enzyme in morphologisch unveränderten menschlichen Organen (42) hatten gezeigt, daß vor allem die Organe des retikulohistiozytären Systems hohe Aktivitäten aufweisen. Inwieweit dieser Befund mit der Phagocytoseleistung der Zellen im Zusammenhang steht, kann nur zur Diskussion gestellt werden (28).

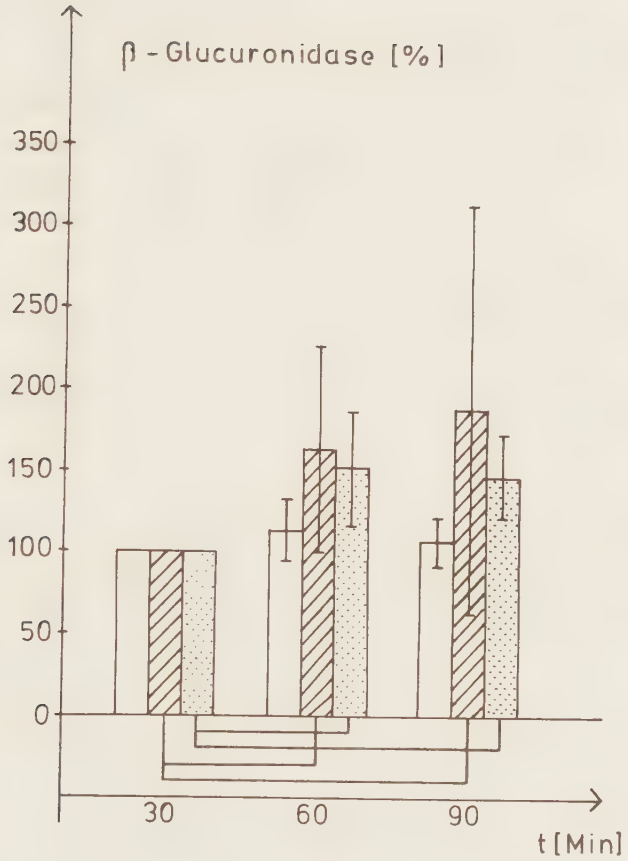


Abb. 5.1: Der Einfluß der gegebenen Substanzen auf die ß-Glucuronidase:
30 und 60 Minuten nach Toxininjektion zeigt die ß-Glucuronidase bei den Nativ- und Proteinversuchen einen hochsignifikanten Anstieg mit $p \leq 0{,}001$ bei den Proteinversuchen und $p \leq 0{,}005$ bei den Nativversuchen. Die Ergebnisse der NaCl-Versuche blieben konstant.

Aufgrund der umfangreichen Arbeiten von De Duve und Mitarbeitern (37, 38) ist bekannt, daß die Lysosomen 15 saure Hydrolasen enthalten. Diesen Enzymen kommt eine wesentliche Funktion bei phagozytären Vorgängen der Zelle zu. Mittels Phagozytose, Pinozytose oder ähnlicher Vorgänge findet eine Speicherung von Eigen- und Fremdsubstanzen in Vesikeln statt, die anschließend mit Lysosomen verschmelzen. Durch die enzymatische Wirkung der lysosomalen Enzyme werden die gespeicherten Substanzen abgebaut (27).
Untersuchungen von George F. Warner und Ernest L. Dobson (46) legen die Vermutung nahe, daß Verbrennungstoxine eine Schädigung des RES, vor allem der Leber, bewirken. Warner und Dobson verabreichten Hunden intravenös Chromphosphat, das zu 90 % im RES der Leber gespeichert wurde, und stellten fest, daß nach experimentellen Verbrennungsverletzungen bei diesen Hunden eine Entspeicherung des Chromphosphats stattfindet. Über mehrere Stunden konnte ein Anstieg des Chromphosphats im Blut festgestellt werden, bis etwa 6 Stunden nach Verbrennung ein konstant bleibender Maximalwert erreicht wurde. Dieser Maximalwert wurde auch nach erneuter Chromphosphatverabreichung nur kurzzeitig überschritten, um dann diesen Maximalwert wieder zu erreichen. Daraus kann gefolgert werden, daß keine vollständige Zerstörung des RES stattfand, sondern nur eine Minderung der Aufnahmekapazität (46).

1884 wurden erstmals Leberveränderungen beschrieben, zu einer Zeit also, wo es noch keine effektive Flüssigkeitstherapie und keine Antibiotika gab. Schjerning (36) und andere entdeckten dabei eine Vergrößerung und Hyperämie der Leber.

Hitchcock (14) beschrieb 1957 Veränderungen der Leber, die denen einer gelben Leberatrophie ähneln, als ernste und häufige Komplikationen einer verlängerten Erholungsperiode. Als mögliche Ursachen für diese Leberatrophie nannte Hitchcock vier Möglichkeiten:

1) Toxischer Effekt, entweder bakteriellen Ursprungs oder aus verbrannter Haut
2) Fortschreitender Proteinverlust
3) Folge von Antibiotikagabe
4) Wiederholte Plasmatransfusionen

Die Punkte 3) und 4) der von Hitchcock genannten Möglichkeiten sind schon aus dem Grunde als alleinige Ursachen der Leberveränderungen unwahrscheinlich, da Leberveränderungen von Schjerning schon 1884 beschrieben wurden.

Barnes und Rossiter (4) beschrieben 1943 fortschreitende Leberveränderungen bei Meerschweinchen nach experimenteller Verbrennung. Dabei beobachteten sie Glykogenverlust, fettige Degeneration und zentrolobuläre Nekrosen.
Norden und Stenberg (4) fanden bei histopathologischen Untersuchungen nach experimenteller Verbrennung an Ratten vergrößerte Leberzellen mit Zytoplasmaverlust, Lymphozyten und Leukozyten im häufig vergrößerten periportalen Gewebe und in verschiedenen Fällen zentrolobuläre Leberzellnekrose.

Herrmann (13) stellte bei Untersuchungen von Leberschnitten experimentell verbrannter Ratten erhebliche Alterationen des Enzymmusters der Leberläppchen 72 Stunden nach Verbrennung fest. Herrmann gelangte bei seinen Untersuchungen zu folgenden Resultaten:

1) Die Energieproduktion der Atmungskette und des Citratcyclus ist durch Abnahme der Cytochromoxidase sowie der Isocitrat-DH-Aktivität erheblich vermindert.
2) Die Leberläppchen zeigen eine Fettphanerose in ihrer Peripherie.
3) Eine Abnahme der ATPase-Aktivität.
4) Das Enzymmuster der ß-Glucuronidase ist nach 78 Stunden unverändert.

Eine Hemmung der Energieproduktion bedeutet: Hemmung der Bildung energiereicher Phosphate. Koslowski (17) bezeichnet die Bildung energiereicher Phosphate als "Engpaß, an dem sich das Schicksal der Zelle entscheidet." Die energetische Insuffizienz führt zur Aufhebung der gerichteten Permeabilität, zur Transmineralisation und hemmungsloser Hydratation (17).

Die unterschiedlichen ß-Glucuronidaseergebnisse der Untersuchungen Herrmanns und dieser Arbeit lassen sich so erklären, daß zum einen die ß-Glucuronidase nach 78 Stunden in Gewebeschnitten und zum anderen nach einer Stunde im Serum bestimmt wurden.

Der Anstieg der ß-Glucuronidase in den Versuchen (Abb. 5.1) läßt sich nur so erklären, daß es durch die injizierten Substanzen im Rahmen einer Zellschädigung zu einer Membranschädigung kommt und dadurch die ß-Glucuronidase vermehrt aus dem Intrazellulärraum freigesetzt wird.

In anderen Versuchen (38),bei denen die Leber von subletal verbrannten Mäusen untersucht wurde, zeigten sich Mitochondrienveränderungen nach Art einer gesteigerten Formvariabilität, eine Aufhellung der Matrix und eine Cristolyse. Von der Bildung kleiner Vacuolen bis zur vollständigen vacuoligen Umwandlung der Mitochondrien waren alle Übergangsstadien zu beobachten. Die Vacuolen enthielten

häufig Membrananteile, die in den Disse'schen Raum eingeschleust wurden (38).
Diese Veränderungen der Mitochondrien sind Ausdruck einer Schädigung, die zum Untergang der Zelle führt (38). Analoge Veränderungen wurden auch von S.R. Rosenthal festgestellt (34). Durch diese Membranschädigung kann es zu einer Freisetzung gerinnungsaktiver Substanzen und dadurch zu einer Aktivierung des Gerinnungssystems kommen. Diese Vermutung wird dadurch bekräftigt, daß als Todesursache bei den Tieren, die in der ersten Versuchsreihe vorzeitig starben, eine Lungenembolie festgestellt wurde (Abb. 5.2).

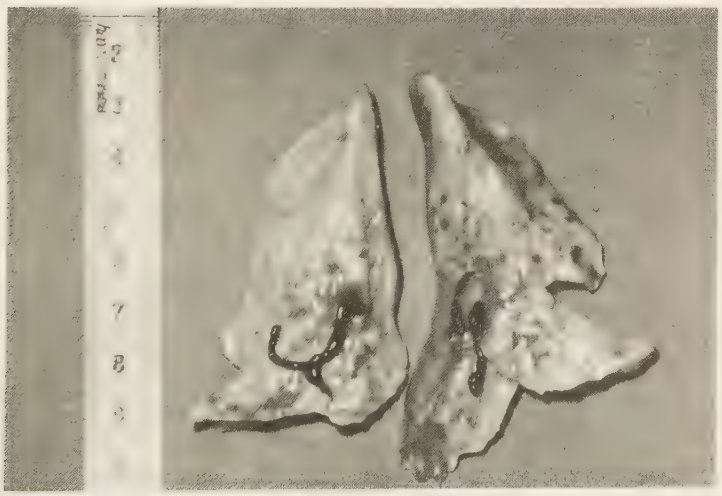


Abb. 5.2: Makroskopisches Lungenpräparat eines an Lungenembolie verstorbenen Tieres

Im Rahmen der Membranschädigung kommt es auch zu einem Energiemangel, bedingt durch Schädigung der Mitochondrien. Dieser Energiemangel wird durch eine Umstellung des Kohlenhydratstoffwechsels auf anaerobe Glykolyse zu kompensieren versucht, was in einem Anstieg der Lactatkonzentration im Blut zum Ausdruck kommt (siehe Abb. 5.3).

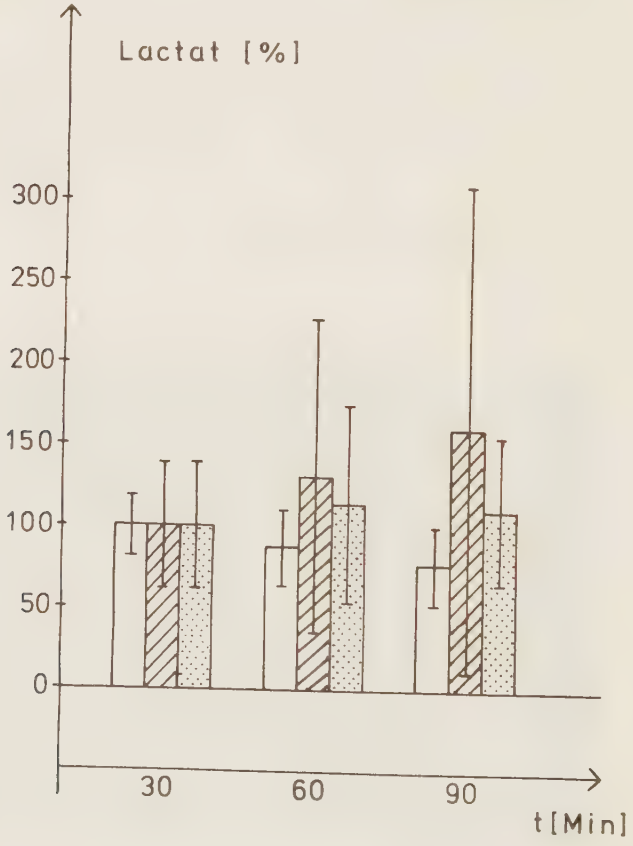


Abb. 5.3: Der Einfluß der gegebenen Substanzen auf das Lactat:
Relativ zu den Kochsalzversuchen steigt das Lactat bei den Nativ- und Proteinversuchen an, jedoch ohne statistische Signifikanz.

Eine Änderung der Glucosekonzentration im Blut konnte nicht festgestellt werden (siehe Abb. 5.4).

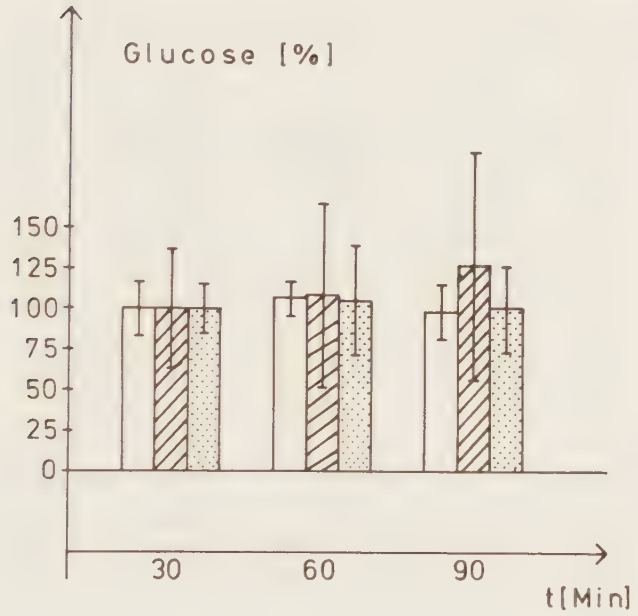


Abb. 5.4: Der Einfluß der gegebenen Substanzen auf die Glucose.
Die Glucose bleibt bei allen Versuchsgruppen statistisch gesehen konstant.

Cholinesterasen sind Enzyme mit einem Molekulargewicht von 165 000 (29). Diese Enzyme werden von der Leber produziert und im Plasma, in Erythrozyten, in Nieren-, Myokard-, Nerven-, Leber- und Hautgewebe gefunden. Drei Gruppen von Cholinesterasen werden beschrieben:

1) Cholinesterase, die in Erythrozyten vorkommt.
2) Pseudocholinesterase, die prinzipiell im Plasma vorkommt.
3) Atypische Cholinesterase, eine seltene homozygote Form der Serumcholinesterase.

Die Hydrolyse des Acetylcholins durch Cholinesterase ist für eine normale Muskelfunktion notwendig. Wenn die Aktivität der Cholinesterase vermindert ist, wächst die Menge des Acetylcholins mit jedem Nervenimpuls an. Es resultiert ein Muskelspasmus (29).

Die physiologische Rolle der Cholinesterase in vielen Körpersystemen ist bis heute unklar. Wenn die Cholinesterase vermindert oder blockiert ist, hat dies eine Dysfunktion des Zentralnervensystems, des Gastrointestinaltrakts, des neuromuskulären Systems, der Augen und der Atmung zur Folge.

Es konnte keine Änderung der Aktivität der Cholinesterase (ChE) festgestellt werden. Der leichte Abfall der ChE bei allen Versuchsgruppen ist bedingt durch den Verdünnungseffekt mit physiologischer Kochsalzlösung. Die ChE ist ein plasmaspezifisches Enzym, das in der Leber synthetisiert und von ihr aktiv in das Plasma sezerniert wird und dort ihre eigentliche Funktion entfaltet. Bei Schädigung der Leber müßte die Aktivität der ChE im Plasma abfallen. Wegen der kurzen Versuchsdauer konnte sich ein solcher Abfall vermutlich nicht manifestieren (siehe Abb. 5.5).

In einer Arbeit von William R. Price (29) wurden 37 Personen mit schweren Verbrennungen beobachtet. Dabei stellte sich heraus, daß bei den Patienten, die die Verletzungen überlebten, zunächst ein Abfall der Pseudocholinesterase, dann ein Wiederanstieg zu verzeichnen war. Bei Patienten, die ihren Verletzungen erlagen, fiel die Aktivität der Pseu-

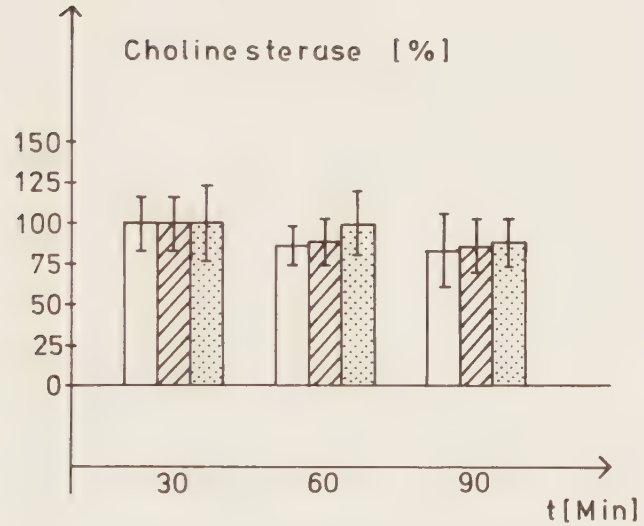


Abb. 5.5 Der Einfluß der gegebenen Substanzen auf die Cholinesterase.
Die Cholinesteraseergebnisse zeigen keine statistisch signifikanten Abweichungen.

docholinesterase im Serum teilweise bis auf Null ab, ohne wieder anzusteigen. Price äußerte die Vermutung, daß der Verlust der Pseudocholinesterase im Serum während der Ödemphase zustandekommt. Damit ist nicht in Einklang zu bringen, daß der Cholinesteraseabfall in dem Patientengut von Price auch noch zwischen dem 5. bis 12. Krankheitstag andauert.

Die Bestimmung von Enzymen im Blutserum gehört seit Jahren zu den Standarduntersuchungen des klinischen Laboratoriums. Dabei werden nicht die relativ wenigen Eiweißmoleküle selbst bestimmt, sondern die

von Enzymen in der Zeiteinheit umgesetzte Substratmenge. Weil jedes Enzymmolekül sehr viele Substratmoleküle umsetzen kann, einige tausend bis zehntausend prc Minute, ist der Nachweis der enzymatischen Reaktion unter standardisierten Bedingungen als Maß für die Zahl der im Serum vorhandenen Enzymmoleküle zu nehmen (18).
Das Verhältnis der Enzymkonzentration in der Zelle zur Konzentration außen im Plasma liegt zwischen 1 : 1000 und 1 : einigen Zehntausend. Wird nun die Zelle oder werden viele Zellen zerstört, so steigen natürlich die Enzymaktivitäten im Plasma an. Meist ist das Problem jedoch insofern komplizierter, als auch ohne völlige Zellzerstörung die Enzyme im Plasma ansteigen. Das ist der Fall, wenn die Schädigung so gering ist, daß überhaupt kein irreversibler Schaden mit Zelluntergang eintritt (18).
Eine Zunahme der Serumenzyme ohne Zellzerstörung findet man fast regelmäßig zu Beginn einer Schädigung, wenn sie noch nicht irreversibel geworden ist, denn die Veränderungen der Serumenzymaktivitäten gehen in den meisten Fällen der morphologischen Veränderung voraus (43).
Noch bevor diese Phänomene bekannt waren, hat unter anderem Warburg (45) beobachtet, daß ein unzureichendes Substratangebot für isolierte Zellen und Gewebe im Experiment zum Ausstrom von Enzymen in das Nährmedium führt.
Man hat daraus die Schlußfolgerung gezogen, daß die Dichtigkeit der Zellmembran abhängig ist von der Energieversorgung. Ähnlich wie für die Aufrechterhaltung des Ionengradienten zwischen Intra- und Extrazellulärraum Energie benötigt wird, sollte ATP auch für die Aufrechterhaltung des Konzentrationsgradienten der Enzyme ausschlaggebend sein.

Beobachtungen von Kröner (18) zeigen aber, daß es noch vor einem ATP-Abfall zu einem Enzymabfall in der Zelle kommt. Dies spricht wiederum gegen eine direkte Beziehung zwischen Enzymkonzentrationsgradient und gegen die frühere Annahme, daß die Enzyme bei einer Zellschädigung deswegen ins Plasma gelangen, weil die Zellmembran "porös" wird. Wäre das der Fall, müßten zunächst zum Beispiel die viel kleineren ATP-Moleküle und danach erst die großen Eiweißmoleküle durch die Poren austreten. Auch für die Ionen, speziell Natrium und Kalium, wird die Zellmembran erst "durchlässig" mit dem Abfall des ATP, also später als für die großen Eiweißmoleküle (18).
Dies erklärt, weshalb für die Elektrolyte nach einer Stunde Versuchsdauer keine Veränderungen festgestellt werden konnten (Abb. 5.6 - 5.8).
Eine Änderung der Elektrolyte hätte einen Abfall des ATP zur Voraussetzung, der nach Kröner (18) jedoch erst Stunden nach dem intrazellulären Abfall der großen Eiweißmoleküle erfolgt.
Über die ganze Versuchsdauer blieb die Temperatur konstant (Abb. 5.9). Diese Konstanz der Temperatur kann als ein Zeichen konstanter Versuchsbedingungen gewertet werden.
Es zeigte sich bei den Nativ- und Proteinversuchen eine gleich starke membranschädigende Wirkung. Die scheinbar stärkere Wirkung des Nativproteins kam dadurch zustande, daß die Tiere 6 und 8 der Nativversuche aus unbekannten Gründen eine für die Dosierung von 2 mg/kg uncharakteristisch starke Wirkung zeigten.

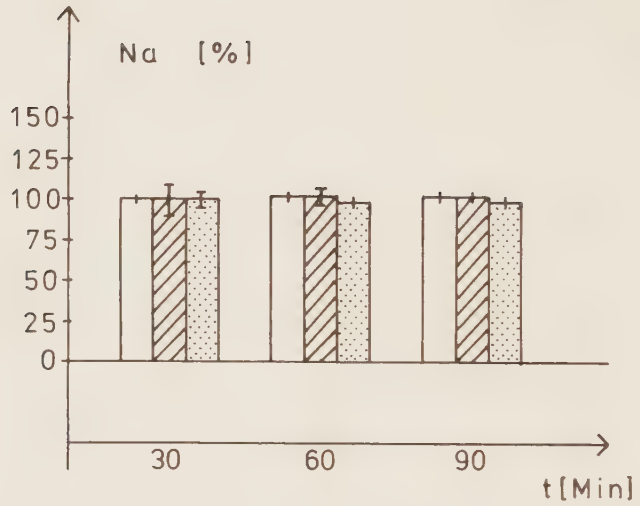


Abb. 5.6: Der Einfluß der gegebenen Substanzen auf Natrium.
Das Natrium bleibt bei allen Versuchsgruppen konstant.

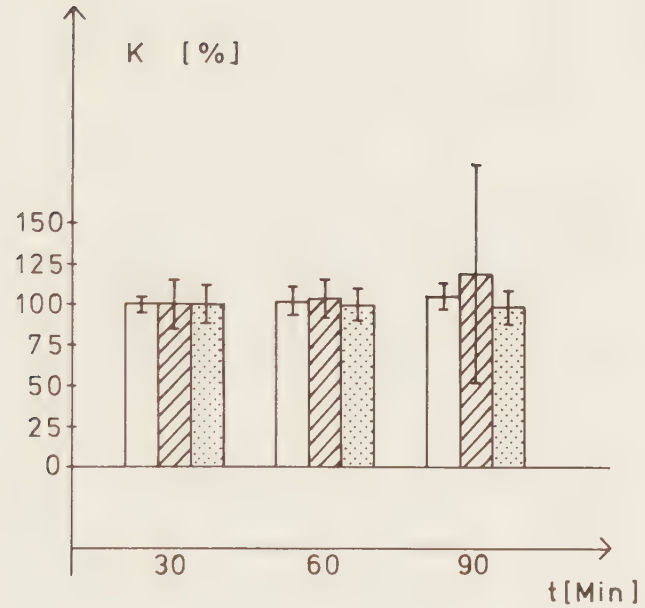


Abb. 5.7: Der Einfluß der gegebenen Substanzen auf das Kalium.
Das Kalium zeigt bei allen Versuchsgruppen keine statistisch signifikanten Abweichungen.

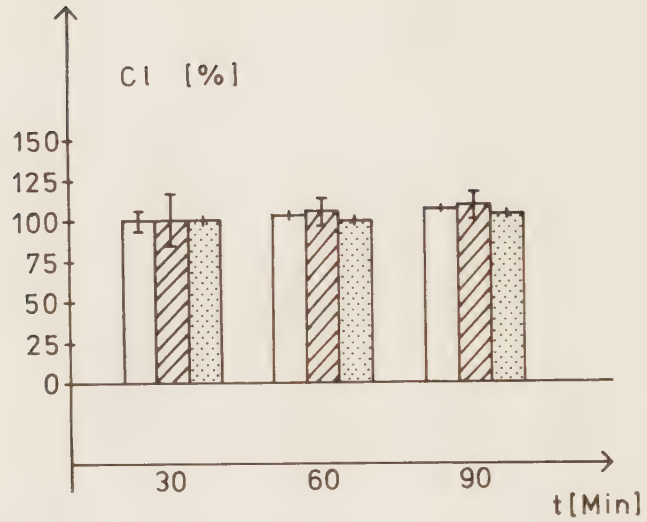


Abb. 5.8: Der Einfluß der gegebenen Substanzen auf das Chlorid.
Das Chlorid bleibt bei allen Versuchsgruppen konstant.

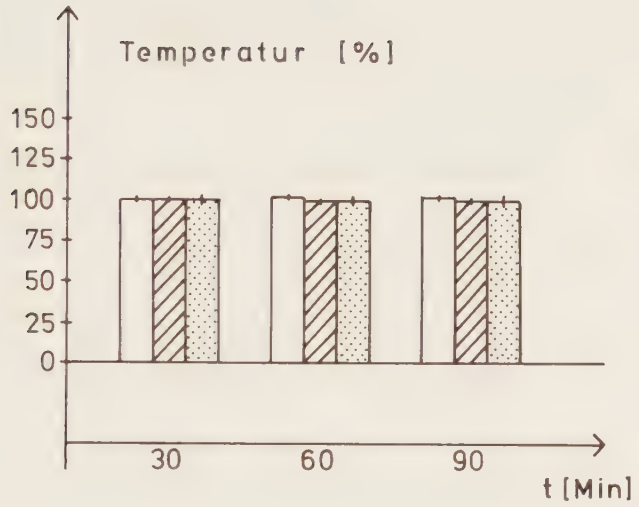


Abb. 5.9: Der Einfluß der gegebenen Substanzen auf die Temperatur.
Die Temperatur zeigt bei allen Versuchsgruppen keine signifikanten Veränderungen.

6. Zusammenfassung

An Kaninchen wurde der Einfluß eines Toxins aus nativer und verbrannter Mäusehaut auf eine membranschädigende Wirkung untersucht. Vor und nach Injektion des Toxins wurden dabei folgende Messungen vorgenommen:

a) ß-Glucuronidase
b) Cholinesterase (ChE)
c) Glucose
d) Lactat
e) Temperatur
f) Elektrolyte
   - Natrium
   - Kalium
   - Chlorid

Bei den Nativ- und Proteinversuchen ergaben sich dabei folgende Veränderungen:

1.) Ein Anstieg der ß-Glucuronidase um 50 %.
2.) ChE zeigte bei allen Versuchsgruppen einen leichten Abfall um etwa 14 %.
3.) Die Glucose blieb konstant.
4.) Das Lactat der Nativ- und Proteinversuche stieg relativ gegenüber den Kochsalzversuchen um 40 % an.
5.) Die Elektrolyte zeigten keine Veränderungen.
6.) Die Temperatur blieb konstant.

Der Anstieg der ß-Glucuronidase muß direkt und der Anstieg des Lactats indirekt als Ausdruck einer membranschädigenden Wirkung angesehen werden. Eine Veränderung der ChE- und Glucosewerte konnte sich wegen der kurzen Versuchsdauer nicht manifestieren.

8. Literaturverzeichnis

1. ALEXANDER, J.W.; FISHER, M.W. and MAC MILLAN, B.G.: Immunical control of Pseudomonas infection in burn patients. A clinical evaluation. Arch. Surg. 102: 31 - 35 (1971)

2. ALLGÖWER, M.: Allgemeine und spezielle Chirurgie. 2. Aufl., S. 47 - 56, Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1976

3. ALLGÖWER, M.; BURRI, C.; ENGLEY, F.; FLEISCH, H.; GRUBER, U.F.; HARDER, F. and RUSSELL, R.G.G.: Study of burn toxins. Ann. N.Y. Acad. Sci. 150: 807 - 815 (1968)

4. BARNES, J.M. and ROSSITER R.J.: Toxicity of tannic acid. Lancet 2: 218 (1943)

5. BAXTER, C.: The current status of burn research. J. Trauma 14, 1 (1974)

6. DAVIS, J.W.L.; LIEJEDALL, S.O. and BIRKE, G.: Protein and energy metabolism in burned patients treated in a warm (32° C) or cold (22° C) environment. In: Research in Burns. Huber, Bern, S. 542 (1971)

7. DE DUVE, C.: Lysosomes. Ciba Foundation, London (1963)

8. DE DUVE, C.; PRESSMANN, B.C.; GIANETTO, R.; WATTIAUX, R. and APPELMANS, F.: Tissue fractionations studies. VI. Intracellular distribution pattern of enzymes in ratliver tissue. Biochem. J. 60, 604, (1955)

9. FELLER, J.: The use of pseudomonas vaccine and hyperimmune plasma in the treatment of seriously burned patients. in: Research in Burns, pp. 470 - 473 (Livingstone, Edinburgh 1966)

10. FELLER, J. and PIERSON, C.: Pseudomonas vaccine and hyperimmune plasma for burned patients. Arch. Surg. 97: 225 - 234 (1968)

11. FISHMAN, W.H.; GOLDMANS S. and DE LELLIS, R.: Dual Localization of ß-Glucuronidase in Endoplasmic Reticulum and in Lysosomes. Nature 213, 457 (1967)

12. FORTH, W.; HENSCHLER, D. und RUMMEL W.: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Bibliographisches Institut Mannheim, Wien, Zürich; B.-I.-Wissenschaftsverlag, S. 138 - 142, 1975

13. HERRMANN, M.; GOSLAR, H.G. und FETZER, S.: Histochemische Untersuchungen an der Leber nach Verbrennung. Histochemie 4, 541 - 552 (1965)

14. HITCHCOCK, C.R. and HOROWITZ, S.: Therapy of severe burned patients. AMA Arch. Surg. 74 485.(1959)

15. JAWETZ, E.; MELNICK, J.L. and ADELBERG, E.A.: Medizinische Mikrobiologie. 3. Aufl., S. 294 - 295, Berlin, Heidelberg, New York, Springer 1973

16. JONES, R.J. and LOWBURY, E.J.: Antiserum and antibiotic in the prophylaxis against Pseudomonas aeruginosa. In: Research in Burns, pp. 474 - 485 (Livingstone, Edinburgh 1966)

17. KOSLOWSKI, L.: Autolysekrankheiten in der Chirurgie. S. 3 und S. 20. Georg Thieme-Verlag, Stuttgart, 1959

18. KRÖNER, H.: Zellschädigung und Serumenzyme. Deutsche Medizinische Wochenschrift, S. 551 - 553, 1971, I.

19. LAW, L.W.; MORROW, A.G. and GREENSPAN, E.M.: Inheritance of Low Liver ß-Glucuronidase Activity in Mice. J. Natl. Cancer Inst., 12, 909 (1952)

20. LITTMANN, D.: Chirurgische Operationslehre. S. 1011 - 1043, Stuttgart - New York, F.K. Schattauer Verlag 1976

21. MATTER, P.; BARCLAY, T.L. and KONICKOVA, Z.: Transactions of the Third International Congress on Research in Burns, held in Prague, September 20 - 25, 1970. Hans Huber Publishers, Bern 1971

22. MESSMER, K.: Verbrennungsschock und -krankheit in: Lindenschmidt, Th.-O.: Pathophysiologische Grundlagen der Chirurgie. 2. Auflage, S. 197 -199, Stuttgart, Georg Thieme-Verlag 1975

23. MORROW, A.G.; GREENSPAN, E.M. and CARROL, D.M.: Genetic Studies in Mice. J. Natl. Cancer Inst., 11, 663 (1951)

24. MOYER, C.A. and BUTCHER, H.R.: Assessment of the therapie of burns. in: Burns, shock and plasma volume regulation, pp. 355 - 364 (Mosby, St.Louis, 1967)

25. NORDEN, G. and STENBERG, T.: Studies of Liver Function in Experimental Burns. Acta Chir. Scand. 123: 171 - 178 (1962)

26. PIERSON, C. and FELLER, J.: A reduction of pseudomonas septicemias in burned patients by the immune process. Surg. Clin. N. Amer. 50, 1377 - 1383 (1970)

27. PLATT, D. und PLATT, M.: Glykogenose Typ II (Pompesche Krankheit mit -Amylase- und Hyaluronidase-Mangel). Deutsche Medizinische Wochenschrift, S. 1414 - 1416, 1969 II

28. PLATT, D. und PLATT, M.: Histochemischer Nachweis der ß-Glucuronidase und ß-Acetylglucosaminidase in der Rattenleber nach Gabe von 1-Naphthyl-Isothiocyanat und D-Galaktosamin-Hydrochlorid. Klin. Wochenschrift, S. 1421 (1970)

29. PRICE, R.W.: Enzyme Depletion in Major Thermal Burns. American Journal of Surgery, 120, pp. 671 - 680 (1970)

30. RAMIREZ, A.; TAMONDONG, L.T.; DEL CASTILLIO, A.N.L. and DINO, B.R.: Probite analysis of burn death in a developing country. Surgery 68: 813 - 816 (1970)

31. REHN, J. und MÜLLER, F.E.: Therapie des Verbrennungsschocks. In: Praxis der Schockbehandlung, hrsg. von Th.-O. Lindenschmidt, E. Rügheimer und H. Willenegger. S. 169 Stuttgart, Georg Thieme-Verlag, 1971

32. REIFFERSCHEID, M.: Chirurgie. 3. Aufl., S. 17, Stuttgart, Georg Thieme-Verlag, 1974

34. ROSENTHAL, S.R.: Pharmacologically active and lethal substances from skin.
Arch. environm. Hlth. 11: 465 - 467 (1965)

34. ROSENTHAL, S.R.; HAKIM, A.A. and HAWLEY, P.L.: Purified burn toxin factor and its competitin, 474 - 479. Transactions of the Third International Congress on Research in Burns, held in Prague, September 20 - 25, 1970. Hans Huber Publishers Bern 1971

35. SAEGESSER, M.: Spezielle chirurgische Therapie, S. 1171 - 1181. Verlag Hans Huber, Bern, Stuttgart, Wien, 1976

36. SCHJERNING, F.: Über den Tod infolge Verbrennung und Verbrühung vom gerichtsärztlichen Standpunkt. Vjschr. gerichtl. Med. 41: 24 (1884)

37. SCHOENENBERGER, G.A.: Burn Toxins Isolated from Mouse and Human Skin. Monogr. Allergy, p. 72 (Karger, Basel, 1975)

38. SCHOENENBERGER, G.A.; ALLGÖWER, M.; KREMER, B. und STÄDTLER, K.: Neue Gesichtspunkte zur Verbrennungskrankheit. Chirurg 47, 582 - 588 (1976)

39. SHUN-SCHINELLA, C.K.; STANDFORD, J.W. and GREENBERG, J.: Toxic factors and proteolytic enzymes in burns. Ann. N.Y. Acad. Sci. 150: 816 - 821 (1968)

40. STÄDTLER, K.; ALLGÖWER, M.; CUENI, L.B. und SCHOENENBERGER, G.A.: Immuntherapeutische Untersuchungen mit Verbrennungstoxin am Modell der Maus. Res. exp. Med. 158, 34 (1972)

41. STÄDTLER, K.; ALLGÖWER, M.; CUENI, L.B. und SCHOENENBERGER, G.A.: Pathophysiologische Untersuchungen an einem Verbrennungsmodell der Maus. Res. exp. Med. 158, 23 (1972)

42. STEIN, U.: Untersuchungen zum katabolen Mucopolysaccharidstoffwechsel in menschlichen Organen. Z. klin. Chemie 7, 374 (1969)

43. STEINER, J.W.; PHILLIPS, M.J. and MIYAI, K.: Ultrastructural and subcellular pathology of the liver. Int. Rev. exp. Path. 3, 65 (1964)

44. WALLACE, A.B.: An international approach to the burn problem. In: Research in burns, pp. 1 - 7 (Livingstone, Edinburgh 1966)

45. WARBURG, O. und HIEPLER, E.: Versuche mit Aszitestumorzellen. Z. Naturforsch. 7, 193 (1952)

46. WARNER, G.F. and DOBSON, E.L.: Disturbances in the Reticulo-Endothelial System Following Thermal Injury. Americ. J. Physiolog. 179: (1) 93 - 98, Oct. 1954

47. WERTHEIM, G.: Wien, med. Wschr. 9: 308 (1868)

8. Tabellen

Die Tabellen enthalten die Werte der Versuche mit einheitlicher Dosierung von 2 mg/kg Körpergewicht. Die Änderungen der einzelnen Parameter werden für die Versuchstiere aufgestellt. Außerdem wurden für jeden Parameter zu jedem Zeitpunkt der Mittelwert $\bar{x}$ und die Standardabweichung (s) zum einen als Absolutwerte $\bar{x}_{absolut}$ und $s_{absolut}$ zum anderen als Relativwerte $\bar{x}_{relativ}$ und $s_{relativ}$ berechnet, unter der Annahme von $\bar{x}_{rel.}$ zum Zeitpunkt 30 Minuten = 100 %. Lediglich bei der ß-Glucuronidase wurde dieses Verfahren etwas modifiziert, da sich schon die Ausgangswerte der einzelnen Tiere sehr stark unterschieden. Es wurden deshalb die Ausgangswerte jeweils zu 100 % gesetzt und die übrigen Werte prozentual dazu ausgerechnet.

Law und Mitarbeiter (44) machten 1952 eine komplette genetische Studie der ß-Glucuronidase in der Leber bei Mäusen und erhielten einen dominant-rezessiven Erbgang als Resultat. Morrow entdeckte zusätzlich erhebliche geschlechtsspezifische Differenzen der ß-Glucuronidase in Leber, Milz, Uterus, Darm und anderen Organen (23). Unter der Annahme eines entsprechenden Vererbungsgangs der ß-Glucuronidase bei Kaninchen und ähnlichen geschlechtsspezifischen Unterschieden in mehreren Geweben, die sich allerdings in dieser Arbeit aufgrund eines zu kleinen Kollektivs nicht quantifizieren lassen, ließe sich die große Streuung der Ausgangswerte bei der ß-Glucuronidase im Serum erklären.

Tab. 8.1: ß-Glucuronidase (%) der Kochsalzversuche

Zeit (Min) / Versuch Nr.		30	60	90
1		100	125,8	110,8
2		100	104,5	94,5
3		100	93,2	89,2
4		100	140,0	125,0
5		100	104,3	113,0
Mittelwerte und Standard-abweichungen				
	$\bar{x}$ abs.	-	-	-
	$\bar{x}$ rel.	100	113,6	106,5
	s abs.	-	-	-
	s rel.	0	18,9	14,6

Tab. 8.2: ß-Glucuronidase (%) der Nativversuche

Zeit (Min) / Versuch Nr.		30	60	90
1		100	179,6	162,4
2		100	139,2	137,1
3		100	110,1	102,0
4		100	104,7	129,7
5		100	94,2	132,7
6		100	153,8	227,5
7		100	124,6	111,5
8		100	269,2	523,1
9		100	180,0	140,0
10		100	270,6	220,6
Mittelwerte u. Standard-abweichungen				
	$\bar{x}$ abs.	-	-	-
	$\bar{x}$ rel.	100	162,6	188,7
	s abs.	-	-	-
	s rel.	0	63,7	124,8

Tab. 8.3: ß-Glucuronidase (%) der Proteinversuche

Zeit (Min) / Versuch Nr.		30	60	90
1		100	138,3	180,9
2		100	127,7	115,4
3		100	154,5	163,6
4		100	216,2	150,0
5		100	129,7	130,5
6		100	113,5	125,0
7		100	179,2	166,7
Mittelwerte u. Standard-abweichungen				
	$\bar{x}$ abs.	-	-	-
	$\bar{x}$ rel.	100	151,3	147,4
	s abs.	-	-	-
	s rel.	0	35,6	24,4

Tab. 8.4: Cholinesterase (U/L) der Kochsalzversuche

Zeit (Min) / Versuch Nr.		30	60	90
1		487	351	262
2		510	449	491
3		379	337	351
4		370	367	344
Mittelwerte u. Standard-abweichungen				
	$\bar{x}$ abs.	436,0	376,0	362,0
	$\bar{x}$ rel.	100	86,2	83,0
	s abs.	72,3	50,2	95,0
	s rel.	16,9	11,5	21,8

Tab. 8.5: Cholinesterase (U/L) der Nativversuche

Zeit (Min) / Versuch Nr.		30	60	90
1		590	398	566
2		538	534	468
3		625	585	627
4		477	477	393
5		431	428	421
6		426	431	357
7		641	449	459
8		660	566	543
Mittelwerte u. Standard-abweichungen				
	$\bar{x}$ abs.	548,5	483,5	479,3
	$\bar{x}$ rel.	100,0	88,1	87,4
	s abs.	94,6	69,7	92,4
	s rel.	17,2	12,7	16,8

Tab. 8.6: Cholinesterase (U/L) der Proteinversuche

Zeit (Min) / Versuch Nr.		30	60	90
1		601	569	468
2		309	337	337
3		386	370	339
4		470	491	445
5		386	374	323
6		496	487	435
Mittelwerte u. Standard-abweichungen				
	$\bar{x}$ abs.	441,3	438,0	391,2
	$\bar{x}$ rel.	100,0	99,3	88,6
	s abs.	102,9	90,9	64,9
	s rel.	23,3	20,6	14,7

Tab. 8.7: Glucose (mMol/L) der Kochsalzversuche

Zeit (Min) / Versuch Nr.		30	60	90
1		10,03	11,60	13,58
2		13,62	11,88	9,82
3		10,30	10,30	9,80
4		8,96	12,72	9,65
5		10,62	10,25	9,81
Mittelwerte u. Standard-abweichungen				
	$\bar{x}$ abs.	10,71	11,35	10,53
	$\bar{x}$ rel.	100	106	98,3
	s abs.	1,74	1,06	1,71
	s rel.	16,2	9,9	16,0

Tab. 8.8: Glucose (mMol/L) der Nativversuche

Zeit (Min) / Versuch Nr.		30	60	90
1		10,19	10,21	14,28
2		19,99	19,39	18,01
3		6,95	6,95	10,71
4		11,84	11,37	11,27
5		8,93	8,15	8,07
6		12,78	16,71	22,84
7		9,81	8,92	9,20
8		17,87	27,14	33,69
9		8,28	7,36	7,95
10		9,33	9,74	10,43
Mittelwerte u. Standard-abweichungen				
	$\bar{x}$ abs.	11,60	12,59	14,65
	$\bar{x}$ rel.	100,0	108,5	126,3
	s abs.	4,23	6,52	8,19
	s rel.	36,5	56,2	70,6

Tab. 8.9: Glucose (mMol/L) der Proteinversuche

Zeit (Min) / Versuch Nr.		30	60	90
1		9,44	11,14	10,06
2		12,96	16,94	15,18
3		9,99	9,61	8,37
4		10,27	9,76	9,79
5		8,64	8,48	8,50
6		8,98	7,88	8,24
Mittelwerte u. Standard-abweichungen				
	$\bar{x}$ abs.	10,06	10,64	10,02
	$\bar{x}$ rel.	100,0	105,8	99,6
	s abs.	1,55	3,29	2,64
	s rel.	15,4	32,7	26,2

Tab. 8.10: Lactat (mMol/L) der Kochsalzversuche

Zeit (Min) / Versuch Nr.		30	60	90
1		1,62	1,92	1,78
2		2,42	2,02	1,88
3		2,34	2,30	1,82
4		1,73	1,06	0,72
Mittelwerte u. Standard-abweichungen				
	$\bar{x}$ abs.	2,03	1,76	1,57
	$\bar{x}$ rel.	100,0	86,7	77,3
	s abs.	0,36	0,48	0,48
	s rel.	17,7	23,6	23,6

Tab. 8.11: Lactat (mMol/L) der Nativversuche

Zeit (Min) / Versuch Nr.		30	60	90
1		1,97	1,55	1,48
2		2,00	1,84	2,26
3		2,02	2,03	2,48
4		1,31	1,63	1,66
5		1,31	1,06	1,31
6		1,78	3,49	8,06
7		2,57	2,49	2,14
8		4,23	8,63	11,84
9		2,91	3,13	2,75
10		3,08	4,37	3,06
Mittelwerte u. Standardabweichungen				
	$\bar{x}$ abs.	2,32	3,02	3,71
	$\bar{x}$ rel.	100,0	130,2	159,9
	s abs.	0,9	2,21	3,45
	s rel.	38,8	95,3	148,7

Tab. 8.12: Lactat (mMol/L) der Proteinversuche

Zeit (Min) / Versuch Nr.		30	60	90
1		1,76	2,81	4,53
2		4,00	2,41	1,64
3		2,79	6,24	4,38
4		3,83	2,80	2,52
5		2,09	2,49	2,57
6		1,77	1,54	1,93
7		1,70	2,18	2,19
Mittelwerte u. Standardabweichungen				
	$\bar{x}$ abs.	2,56	2,92	2,82
	$\bar{x}$ rel.	100,0	114,1	110,2
	s abs.	1,00	1,52	1,16
	s rel.	39,1	59,3	45,3

Tab. 8.13: Temperatur (° C) der Kochsalzversuche

Zeit (Min) / Versuch Nr.		30	60	90
1		38,4	38,8	39,0
2		37,0	37,5	37,3
3		37,4	38,6	38,6
4		37,0	37,3	37,3
5		37,0	37,5	37,4
Mittelwerte u. Standard-abweichungen				
	$\bar{x}$ abs.	37,36	37,94	37,92
	$\bar{x}$ rel.	100,0	101,6	101,5
	s abs.	0,61	0,7	0,82
	s rel.	1,6	1,9	2,2

Tab. 8.14: Temperatur (° C) der Nativversuche

Zeit (Min) / Versuch Nr.		30	60	90
1		37,6	37,5	37,1
2		39,0	39,0	38,8
3		37,0	37,0	36,7
4		37,6	38,0	37,5
5		38,5	38,0	37,5
6		38,0	38,2	37,4
7		36,9	37,1	37,0
8		38,7	39,2	38,0
9		37,5	37,5	37,2
10		38,4	39,5	39,3
Mittelwerte u. Standard-abweichungen				
	$\bar{x}$ abs.	37,92	38,18	37,65
	$\bar{x}$ rel.	100,0	100,7	99,3
	s abs.	0,72	0,88	0,82
	s rel.	1,9	2,3	2,2

Tab. 8.15: Temperatur (^{o} C) der Proteinversuche

Zeit (Min) / Versuch Nr.		30	60	90
1		35,3	34,9	35,3
2		37,5	38,8	38,8
3		37,0	37,5	37,2
4		38,4	38,4	38,4
5		37,6	37,4	37,3
6		37,8	37,8	37,3
7		37,9	37,8	38,0
Mittelwerte und u. Standard-abweichungen	$\bar{x}$ abs.	37,36	37,51	37,6
	$\bar{x}$ rel.	100,0	100,4	100,6
	s abs.	1,00	1,25	1,25
	s rel.	2,7	3,3	3,3

Tab. 8.16: Natrium (mEq/L) der Kochsalzversuche

Zeit (Min) / Versuch Nr.		30	60	90
1		141	139	140
2		143	146	146
3		139	141	142
4		147	145	145
5		141	148	150
Mittelwerte u. Standard-abweichungen	$\bar{x}$ abs.	142,20	143,80	144,6
	$\bar{x}$ rel.	100,0	101,3	101,7
	s abs.	3,03	3,70	3,85
	s rel.	2,1	2,6	2,7

Tab. 8.17: Natrium (mEq/L) der Nativversuche

Zeit (Min) / Versuch Nr.		30	60	90
1		158	155	152
2		107	140	139
3		148	148	149
4		145	130	139
5		127	141	149
6		141	140	140
7		144	141	141
8		142	138	136
9		140	142	138
10		136	140	137
Mittelwerte u. Standard-abweichungen	$\bar{x}$ abs.	138,80	141,5	142
	$\bar{x}$ rel.	100,0	101,9	102,3
	s abs.	13,72	6,47	5,75
	s rel.	9,9	4,7	4,1

Tab. 8.18: Natrium (mEq/L) der Proteinversuche

Zeit (Min) / Versuch Nr.		30	60	90
1		144	141	138
2		143	145	148
3		140	139	142
4		146	144	141
5		150	149	147
6		159	149	149
7		150	152	147
Mittelwerte u. Standard-abweichungen	$\bar{x}$ abs.	147,43	145,57	144,57
	$\bar{x}$ rel.	100,0	98,7	98,1
	s abs.	6,27	4,69	4,20
	s rel.	4,3	3,2	2,8

Tab. 8.19: Kalium (mEq/L) der Kochsalzversuche

Zeit (Min) / Versuch Nr.		30	60	90
1		2,9	2,6	2,8
2		2,7	2,8	2,8
3		3,0	3,2	3,3
4		2,8	2,9	2,8
5		2,7	2,9	3,0
Mittelwerte u. Standard-abweichungen				
	$\bar{x}$ abs.	2,82	2,88	2,94
	$\bar{x}$ rel.	100,0	102,1	104,3
	s abs.	0,13	0,22	0,22
	s rel.	4,6	7,8	7,8

Tab. 8.20: Kalium (mEq/L) der Nativversuche

Zeit (Min) / Versuch Nr.		30	60	90
1		3,9	3,8	3,2
2		2,3	3,0	3,0
3		2,5	2,6	2,4
4		3,4	2,9	3,1
5		2,9	3,2	2,9
6		3,1	3,4	3,4
7		2,9	3,0	2,7
8		3,2	3,3	9,2
9		3,0	2,95	2,85
10		2,85	2,8	3,0
Mittelwerte u. Standard-abweichungen				
	$\bar{x}$ abs.	3,01	3,10	3,58
	$\bar{x}$ rel.	100,0	103,0	118,9
	s abs.	0,45	0,34	2,00
	s rel.	15,0	11,3	66,4

Tab. 8.21: Kalium (mEq/L) der Proteinversuche

Zeit (Min) / Versuch Nr.		30	60	90
1		3,6	3,4	3,4
2		2,9	3,0	3,1
3		2,8	2,7	2,7
4		2,9	3,0	2,8
5		2,7	2,8	2,7
6		3,6	3,1	3,1
7		3,1	3,5	3,4
Mittelwerte u. Standardabweichungen				
	$\bar{x}$ abs.	3,09	3,07	3,03
	$\bar{x}$ rel.	100,0	99,4	98,1
	s abs.	0,37	0,29	0,30
	s rel.	12,0	9,4	9,7

Tab. 8.22: Chlor (mEq/L) der Kochsalzversuche

Zeit (Min) / Versuch Nr.		30	60	90
1		106	104	101
2		103	106	110
3		87	99	104
4		99	101	106
5		102	106	110
Mittelwerte u. Standardabweichungen				
	$\bar{x}$ abs.	99,40	103,20	106,20
	$\bar{x}$ rel.	100,0	103,8	106,8
	s abs.	7,37	3,11	3,90
	s rel.	7,4	3,1	3,9

Tab. 8.23: Chlor (mEq/L) der Nativversuche

Zeit (Min) / Versuch Nr.		30	60	90
1		116	116	119
2		68	98	101
3		110	111	113
4		104	93	109
5		90	107	109
6		95	90	95
7		105	98	110
8		80	99	90
9		108	108	103
10		102	108	109
Mittelwerte u. Standardabweichungen	$\bar{x}$ abs.	97,8	102,80	105,80
	$\bar{x}$ rel.	100,0	105,1	108,2
	s abs.	14,78	8,39	8,64
	s rel.	15,1	8,6	8,8

Tab. 8.24: Chlor (mEq/L) der Proteinversuche

Zeit (Min) / Versuch Nr.		30	60	90
1		103	101	100
2		103	104	112
3		101	103	106
4		103	104	107
5		101	106	109
6		110	100	105
7		104	109	109
Mittelwerte u. Standardabweichungen	$\bar{x}$ abs.	103,57	103,86	106,86
	$\bar{x}$ rel.	100,0	100,3	103,2
	s abs.	3,05	3,02	3,8
	s rel.	2,9	2,9	3,7

Lebenslauf

Ich, Otto Droste, wurde am 17. Juli 1954 als Sohn des Maschinenarbeiters Benno Droste und seiner Frau Maria, geb. Arnold, in Saulgau geboren. Im Alter von sieben Jahren trat ich in die Volksschule in Saulgau ein. Nach vier Jahren Volksschule wechselte ich zum Gymnasium Saulgau über. Nach weiteren neun Jahren beendete ich meine Schulzeit in Saulgau am 29. Mai 1973 mit dem Reifezeugnis.

Im Wintersemester 1973/74 begann ich an der Universität Ulm mein Studium der Humanmedizin. Nach Beendigung des vorklinischen Studienabschnitts absolvierte ich im August 1975 an der Universität Ulm die Ärztliche Vorprüfung. Danach wechselte ich zur Universität Tübingen, wo ich mein Klinisches Studium aufnahm. Im August 1976 legte ich in Tübingen den Ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung ab. Im August 1978 legte ich in Reutlingen den Zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung ab. Am 23. Oktober 1979 bestand ich in Friedrichshafen die Ärztliche Prüfung.